

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

826

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy, Louis, Marcel MOREAU

Né le 20 Novembre 1933, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CRITIQUE
DU TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE
PAR L'IPRONIAZIDE

Président : Monsieur M. MOUQUIN (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1960



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Guy, Louis, Marcel MOREAU

Né le 20 Novembre 1933 à Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

ETUDE CRITIQUE
DU TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE
PAR L'IPRONIAZIDE

-:-

Président : Monsieur M. MOUQUIN (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1960.

1220/6



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROcq (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHT (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
ASSESEUR	Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
(Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	N...
obstétricales (Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.medicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

MM.

Medecine legale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t.pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie medicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C) (COUINAUD (C) (OLIVIER (G) (GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSER (F) (GOUYGOU (Ch) (ORCEL (L) (PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch. (BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D) (TOURNIER (P) (DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf. (SCHAPIRA (G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) n.conf. (DENOIX (P)
Garcinologie	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M) (RACADOT (J)

	MM.
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) (DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A) (FOURNIER (E) (GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P) (SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R) (RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L.) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LAURENCE (G) agr.pers. (LORTAT-JACOB (J.L) (LOYGE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J) (CROSNIER (J) (HARTMANN (L)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J) (MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Mlle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

MM.

Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
Clinique médicale	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
 Biochimie médicale ETTORI (J) pr.à t.pe
 Pathologie chirurgicale RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque M.le Dr HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
 dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Chers Parents,

En témoignage de mon
affection et de toute
ma reconnaissance,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur MOUQUIN,

Professeur de Clinique Cardiologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

Il a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de toute notre
gratitude et de notre respec-
tueuse admiration.

A tous mes Maîtres
de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les Membres de mon
Jury de Thèse.

ETUDE CRITIQUE
DU TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE
PAR L'IPRONIAZIDE

-:-

- I -

AVANT-PROPOS

- : -

Il n'est pas rare qu'en thérapeutique, au fur et à mesure que l'on utilise un produit pour une indication donnée, on constate des effets secondaires, les uns nocifs, les autres bénéfiques, ces derniers faisant alors étendre le champ de l'utilisation de la drogue considérée.

Il semble que cet enchaînement de faits se soit, une fois encore, produit, à propos d'un médicament "psychotrope" utilisé depuis quelques années en thérapeutique psychiatrique pour le contrôle des tableaux cliniques comportant l'agitation, l'anxiété et l'insomnie.

Mais on constatait dans ce domaine que les éléments dépressifs continuaient à échapper aux thérapeutiques, et à représenter les indications majeures des traitements de choc, avec tous leurs inconvénients. Pour la première fois semble-t-il, un produit étroitement apparenté à l'isoniazide, qui a tant révolutionné la thérapeutique antituberculeuse, s'est révélé efficace sur les éléments dépressifs des psychoses et états psychiatriques. On avait d'ailleurs remarqué que les tuberculeux traités par l'INH présentaient des réactions extrapulmonaires susceptibles d'être utilisées dans des indications autres que la phtisio-

logie : aussi a-t-on poursuivi les recherches dans le domaine de la chimie.

On sait que l'isoniazide, et son dérivé isopropylique, l'iproniazide (ou Marsilid) ont été découverts et synthétisés par H. H. FOX en 1951.

L'iproniazide, qui nous intéresse ici est une

1-iso-nicotinyl-2-isopropyl hydrazine.

En thérapeutique phtisiologique, on lui préfère l'hydrazide de l'acide isonicotinique, ou INH, moins toxique, mieux toléré dans les cures au long cours.

L'iproniazide, elle, agit, du point de vue pharmacologique comme un inhibiteur de la mono-amino-oxydase, système enzymatique du métabolisme de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la sérotonine.

Le mécanisme d'action de la mono-amino-oxydase et de la sérotonine demeure assez mal expliqué, et même sur le plan expérimental, les données obtenues sont assez contradictoires. On a émis l'hypothèse selon laquelle l'iproniazide agissait en tant que compétiteur vis-à-vis de la nor-épinéphrine dans la phase de métabolisme enzymatique (mono-amino-oxydase) provoquant ainsi une potentialisation de cette hormone ; ce qui en même temps expliquerait l'augmentation du taux de sérotonine lors de l'administration d'iproniazide.

On a également invoqué une annulation de l'effet de la nor-adrenaline par son blocage dans l'effecteur par l'iproniazide dont l'action potentialisatrice se trouverait ainsi supprimée.

Est-ce par la voie d'une annulation ou d'une atténuation des effets de la nor-adrénaline, dont on connaît l'action souvent nocive au niveau de l'appareil cardio-vasculaire, qu'il faut aborder les propriétés anti-angineuses accordées ces derniers temps par certains auteurs à l'iproniazide ?

Toujours est-il que les malades psychiatriques porteurs de lésions organiques contre-indiquant la thérapeutique de choc ont été soumis aux cures d'iproniazide, et c'est alors qu'un certain bénéfice au niveau de ces affections associées a attiré l'attention sur une possible extension des indications du produit. Des phénomènes d'artériosclérose cardiovasculaire détournant l'indication de l'électrochothérapie, on a utilisé l'iproniazide avec parfois des résultats heureux sur la cardiopathie, sur les phénomènes angineux.

De là les essais que nous proposons d'exposer ici. Ce n'est pas du point de vue du cardiologue que nous nous plaçons, mais de celui du praticien que nous nous proposons de devenir. Il n'est en effet pas rare qu'en médecine générale, au cours d'un examen, d'un interrogatoire, on relève des douleurs angineuses de plus ou moins haute gravité. On peut avoir à entreprendre un traitement symptomatique, sans recourir aux grands gestes de l'électrocardiogramme et de la consultation du spécialiste. Il est donc bon de connaître toutes les ressources de la thérapeutique angineuse, si souvent décevante dans ses résultats. Et c'est pourquoi notre attention a été attirée vers les récents écrits consacrés à une nouvelle indication de ce psychotrope déjà bien connu ; d'autant plus qu'une éventuelle action sur

le psychisme des angineux, rendus anxieux par la répétition des douleurs et des cris, ne saurait être négligeable.

A vrai dire, nous nous sommes vite aperçu que l'iproniazide n'allait pas figurer dans l'arsenal thérapeutique courant du praticien, et cela pour deux raisons majeures :

- la première est représentée par la forte toxicité du produit, en particulier pour la glande hépatique ; et un tel traitement ne saurait être entrepris sans une grande expérience de ses réalisations, et une étroite surveillance du malade ;

- la seconde est que le produit ne s'adresse qu'aux syndromes angineux graves, rebelles aux autres thérapeutiques. C'est dire que ces formes dépassent la médecine courante pour pénétrer dans le domaine spécialisé de la cardiologie.

Ces restrictions ne nous ont cependant pas détourné de l'étude du produit, car nous estimons qu'il faut connaître toutes les ressources de la thérapeutique pour y faire appel et les signaler comme recours au malade.

o

En à peine plus de deux années, de très nombreux essais ont été réalisés, dans tous les pays, tant il est vrai que tout médicament signalé comme efficace dans l'angor est d'emblée jugé avec un intérêt qui signe malheureusement la fréquente inefficacité des autres moyens. Résultats très satisfaisants dans certaines statistiques, plus que décevants dans d'autres, en particulier en France, il est temps de faire le bilan de ces

quelques centaines d'expériences cliniques afin d'établir si vraiment les essais méritent ou non d'être poursuivis, compte tenu et des risques toxiques, et des effets thérapeutiques.

C'est à T. CESARMAN , en 1957, que l'on doit la première publication, à l'Institut de Cardiologie de Mexico, des essais principes de traitement de l'angine de poitrine par l'iproniazide dont l'effet inattendu a été dit "Serendipity".

En 1958, les auteurs anglo-saxons à leur tour utilisent le produit et en publient les résultats :

TOWERS et WOOD utilisent ce traitement dans l'angor ischémique, SCHWEIZE et VON PANTA en Suisse décrivent des observations analogues.

MASTER aux Etats-Unis, CASELLAS-BERNAT en Italie, apportent leur contribution : effets non constants certes, mais souvent avantageux dans les cas thérapeutiquement difficiles, telle semble être la première impression d'ensemble dégagée de ces observations initiales.

En 1959, SHOSHKES et ses collaborateurs appliquent à l'étude de l'iproniazide dans l'angine de poitrine la méthode de l'épreuve double et aveugle, produit actif et placebo neutre, inactif, étant alternés chez un même malade, ou chez deux groupes d'angineux. BARRERA et TURIELLA en Argentine font état de leurs résultats thérapeutiques du syndrome angineux et en Italie, FAUDA et CANDIANI utilisent le phosphate d'iproniazide dans le traitement de l'angine de poitrine.

En France enfin, après les études de DELAY,

de INSUA sur les indications et les résultats de l'iproniazide en thérapeutique psychiatrique, on commence également à s'intéresser à la nouvelle indication, cardiologique cette fois, de la drogue psychotrope.

A Lyon, CAHEN, FINAS et FROMENT publient leurs résultats et en font une appréciation critique, tandis qu'à Paris, toujours en 1959, WELTI, WIART, GODEAU et FACQUET mettent en balance les résultats obtenus et les échecs enregistrés.

D'emblée, nous pouvons dire que les cardiologues de notre pays ne partagent pas l'enthousiasme sans réserves de leurs confrères étrangers. C'est donc bien d'un bilan, d'une étude critique, qu'il s'agira ici.

o

Dans une première partie, nous exposerons les observations cliniques, les séries, groupes, et statistiques tels qu'ils apparaissent dans la littérature médicale mondiale de ces deux dernières années.

Dans une seconde partie, nous chercherons à discuter ces résultats, à en tirer le bénéfice et à en souligner les inconvénients, en tentant de conclure s'il s'agit ou non d'une expérience positive.

- II -

OBSERVATIONS CLINIQUES

-:-

En nombre, les observations cliniques publiées à ce jour sur l'utilisation de l'iproniazide dans le traitement des syndromes angineux approchent de 500. Numériquement, par conséquent, ce matériel clinique est déjà imposant, et devrait permettre une première estimation.

Mais la nature même de l'affection en cause rend délicate une appréciation thérapeutique, tant l'évolution spontanée des crises angineuses, tant le facteur subjectif seul susceptible de définir une amélioration, un statu quo ou une aggravation, jouent un rôle important dans le calcul des résultats.

Essayons cependant de faire un exposé aussi précis et exact que possible des essais thérapeutiques entrepris depuis le début de 1958 un peu partout dans le monde.

o

Voici d'abord le travail princeps de CESAR-MAN, ces observations préliminaires de l'action de l'iproniazide sur l'angine de poitrine étant désignées par le terme de "Serendipity", terme utilisé par les Américains pour désigner une action thérapeutique aussi heureuse qu'inattendue pour un produit donné.

Les propriétés cardiovasculaires fortuitement découvertes lors de l'emploi en thérapeutique psychiatrique de l'iproniazide ont été essayées systématiquement cette fois par CESARIAN sur 41 malades, entre 44 et 66 ans, atteints d'angine de poitrine authentique et traités par le produit à l'Hôpital de l'Institut National de Cardiologie de la ville de Mexico, entre mai et octobre 1957.

Tous les malades présentaient des symptômes angineux sévères, à l'effort modéré et au repos. Ils utilisaient pour la plupart plus de 4 tablettes de trinitrate-glycéryl par jour. La maladie angineuse remontant à un à huit ans, avec échec de tous les traitements usuels de l'angor pectoris. Les tracés électrocardiographiques ont tous présenté des altérations accusées et typiques d'angor, avec dans 17 cas un aspect correspondant à un infarctus du myocarde unique, et dans 9 cas des signes d'infarctus multiples. Les malades présentaient en outre, isolés ou associés les états pathologiques suivants :

- hypertension artérielle,
- diabète,
- syphilis,
- artériosclérose.

Aucun d'entre eux n'était porteur de lésion valvulaire. Pendant le traitement par iproniazide, tous les autres médicaments ont été supprimés, à l'exception des digitaliques et des diurétiques, et en cas de diabète, l'insuline. L'iproniazide a été administré à la dose quotidienne de 150 mg en trois prises fractionnées égales, de 50 mg chacune, en traitements dont la durée a varié entre 18 jours et quatre mois.

Le trinitrate utilisé auparavant a été progressivement diminué pendant les trois

premiers jours de traitement par l'iproniazide et totalement supprimé en 4 à 12 jours lorsqu'on a eu atteint la disparition complète de la douleur avec retour de la capacité à l'effort sans trouble. Sur 40 malades un résultat parfait a été obtenu dans 26 cas, résultat qui se maintient plusieurs mois après la fin de la cure. Dans 14 cas cependant, les symptômes angineux ont réapparu en 3 à 8 jours après la fin du traitement ou l'abaissement des doses à 75 mg par jour au total. La reprise du traitement, ou l'élévation des doses a assuré une nouvelle et favorable réponse, et cela plus rapidement que la première fois.

CESARIAN insiste sur la parfaite tolérance dans tous les cas, sur l'effet légèrement hypotenseur chez les hypertendus. Les tracés électrocardiographiques au repos et après un effort standard ont été favorablement modifiés lorsque le traitement a été efficace et sont demeurés inchangés dans le cas contraire et lors de l'effort après la fin du traitement.

o

SHOSHKES et ROTHFELD ont entrepris une expérience clinique double et aveugle, avec placebo et iproniazide chez 23 malades entre 52 et 85 ans. Des séries de produits, les uns actifs et les autres blancs, ont été faites chez les mêmes malades à un intervalle d'un mois. 50 p. 100 des malades étaient hypertendus. La dose initiale de 25 mg deux fois par jour a pu être réduite à 25 mg une fois par jour pour les malades qui ont bien collaboré à l'expérience clinique ; l'emploi de l'iproniazide a été jugé efficace en cela

qu'il a supprimé la douleur dans 14 cas, soit une proportion de 64 p.100. Dans une expérience comportant deux séries de traitement, la douleur a été supprimée dans 16 cas, soit 73 p.100. Quant au "placebo", il a été "efficace" dans 6 cas seulement, soit une proportion de 30 p.100, dans les deux séries consécutives. Les effets secondaires toxiques sont apparus dans le premier traitement chez 6 malades, soit 27 p.100 et dans la seconde série de prises d'iproniazide, la proportion des incidents s'est élevée à 11 cas, soit 50 p.100. Mais dans la grande majorité des cas, ces complications ont été minimes.

o

La série italienne de C. FAUDA et C. CANDIANI a concerné 80 malades, 20 malades hospitalisés et 60 ambulatoires, entre 29 et 75 ans, l'angine de poitrine étant ici toujours en rapport avec une atteinte coronarienne.

La dose quotidienne de phosphate d'iproniazide a varié entre 100 et 150 mg, par voie buccale, en deux ou trois tablettes par jour. La dose a été ultérieurement abaissée à environ 75 mg par jour. Sur ces 80 malades, 88 cures ont été effectuées, chacune d'une durée moyenne de 34 jours, avec en cas de reprise, des périodes de repos de 25 à 105 jours.

Une très sensible amélioration a été obtenue chez 39 malades, ce qui donne une proportion de 48,7 p.100 des cas. Cette amélioration a consisté en une disparition complète ou presque complète de la douleur angineuse, ou en un abaissement substantiel du nombre des doses de trinitrate nécessaires.

Dans 18 cas, soit une proportion de 22,5 p.100, l'amélioration n'a été que partielle, et dans 23 cas enfin, aucune action thérapeutique n'a été obtenue.

Après la fin du traitement, les examens électrocardiographiques ont montré une absence de modification dans 35 cas soit une proportion de 43,8 p.100 ; une très sensible amélioration des tracés dans 19 cas, soit 23,7 p.100 et une amélioration possible mais peu nette dans huit autres cas.

Une épreuve comparative d'effort enfin a été faite chez onze malades, avec constatation d'une amélioration dans huit cas.

Chez six malades il a été fait une épreuve d'hypoxie qui a chaque fois montré que la fonction cardiaque était redevenue normale.

Un contrôle d'épreuve utilisant des comprimés blancs ou "placebo" chez 40 malades a donné dans 8 cas, soit 20 p.100, une amélioration subjective de la douleur angineuse.

Des effets secondaires toxiques ont été très fréquents, mais généralement minimes ou modérés ; sévères dans deux cas seulement, entraînant la suppression du médicament.

Les principaux incidents ont été :

- des troubles primaires ou neuropsychiques,
- des douleurs dans les membres inférieurs,
- une instabilité corporelle, perte de l'équilibre, tremblements, impuissance sexuelle,
- enfin, hypotension artérielle.

FAUDA et CANDIANI concluent que le phosphate d'iproniazide peut être recommandé en tant que traitement efficace de l'angine de poitrine.

ne, à condition de rechercher la dose minima efficace, afin d'éviter les accidents toxiques non rares.

BARRERRA et TURIELLA ont fait porter leurs recherches sur 50 malades ambulatoires chez qui le diagnostic d'angine de poitrine avait été porté :

- sur les anamnétiques,
- sur les tracés électrocardiographiques portant des altérations d'ischémie myocardique ou de véritables infarctus.

Ces 33 hommes et ces 17 femmes ont été traités par l'iproniazide ; ils avaient alors entre 30 et 80 ans. La dose initiale donnée a été comme d'habitude faible, c'est à dire 75 mg par jour en trois prises fractionnées égales de 25 mg chacune. Seuls les cas sévères ont reçu des doses croissantes élevées jusqu'à 150 mg. La durée moyenne du traitement a été de 68 jours.

Chaque malade a subi un examen par semaine.

Les résultats ont été très variables, allant de la disparition complète des symptômes angineux, jusqu'à l'absence d'effet.

D'après l'ampleur des résultats obtenus - ou leur absence totale - les malades ont été divisés en cinq catégories :

- l'amélioration obtenue a été estimée à 100 p.100 dans le groupe I qui comportait 17 malades, soit 34 p.100 de toute la série;
- le groupe 2 a été amélioré de 75 p.100 : il comprenait 8 malades, soit 16 p.100 de toute la série;

- le groupe 3 a été amélioré à 50 p.100 : il s'agissait de 14 malades, soit 28 p.100 de la série;

- le groupe 4 a été amélioré de 25 p.100 il comprenait 5 malades, soit 10 p.100 de la série;

- l'amélioration a été nulle : 0, dans le groupe 5 qui concernait 6 malades, soit 12 p.100 de toute la série.

Les effets favorables de l'iproniazide se sont manifestés dans des délais variables, après une semaine à un mois de traitement. Chez certains malades, l'amélioration a survécu à la suppression finale du traitement ; dans d'autres cas, les symptômes sont réapparues dès que le médicament n'a plus été administré, et ont à nouveau disparu à la reprise du traitement.

Des incidents thérapeutiques se sont produits chez 32 malades, sous des formes et des intensités variables. Dans 6 cas on a noté une impuissance sexuelle, qui dans un cas a persisté après la suppression du médicament. Chez 15 malades, les effets secondaires ont été assez importants pour nécessiter l'arrêt de la cure, mais dans 5 de ces cas le traitement a pu ensuite être rétabli sans provoquer la réapparition des incidents.

TOWERS et WOOD ont essayé les effets thérapeutiques de l'iproniazide, ou l'arsilid, chez 40 sujets atteints d'angine de poitrine avérée.

Dans 35 de ces cas, les clichés électrocardiographiques présentaient, avant le traitement, des signes d'infarctus anciens du myocarde, ou d'une actuelle insuffisance coronarienne.

L'iproniazide a été donné à la dose de 50 mg deux ou trois fois par jour. L'amélioration a débuté à des dates variables, de cinq à trente jours après le début du traitement, en moyenne au bout de quinze jours. Après un mois de traitement, 17 malades ne présentaient plus que quelques rares douleurs, et surtout il fallait, pour les déclencher, des efforts beaucoup plus importants qu'avant le traitement.

Quatorze autres malades ont été améliorés, mais dans des proportions moindres, puisque la douleur angineuse apparaissait encore à l'effort modéré.

Chez les neuf malades restants, on compte un décès ; dans quatre cas, aucune modification de l'état à la suite du traitement. Enfin les quatre derniers malades ont dû interrompre la cure au bout d'une semaine ou deux devant l'intensité des effets toxiques.

Dix neuf malades ont été suivis pendant trois mois ou davantage, et dans dix-sept cas on put constater que les résultats acquis se maintenaient au bout de ce temps. Au bout d'un mois, les électrocardiogrammes ont été améliorés dans 9 cas, ils sont demeurés inchangés dans 19 cas, et ils se sont aggravés dans cinq cas. Chez les malades suivis pendant au moins trois mois, les tracés électrocardiographiques se sont le plus souvent améliorés, ils sont cependant demeurés inchangés dans quatre cas, et se sont aggravés dans deux cas.

Chez la plupart des malades, des effets secondaires sont apparus en une à quatre semaines de traitement, le plus fréquemment observé étant une sensation de tête légère;

d'étourdissement, présent dans 15 cas ; il fut si intense dans 5 cas que le traitement dût être interrompu.

Chez deux malades on constata un oedème pulmonaire vraisemblablement par rétention hydrique.

La cessation de la douleur angineuse, si elle est bénéfique, peut aussi être nocive dans une certaine mesure, puisqu'elle encourage le malade à suivre une vie beaucoup plus active, à faire des efforts devenus bien tolérés, ce qui peut parfois déclencher l'infarctus. C'est pourquoi le médicament n'est pas indiqué dans les syndromes angineux bénins. Par contre dans les formes sévères et rebelles, il est de grande valeur, en particulier si l'on peut l'associer au traitement anticoagulant. Le malade peut bénéficier de cette double thérapeutique en cas de crise ischémique prolongée, le médicament étant supprimé dès que l'état s'est amélioré.

c

A.L. MASTER a traité 58 hommes et 16 femmes entre 40 et 79 ans, et atteints d'un syndrome angineux grave et caractérisé.

Le traitement par iproniazide a été institué chez tous et prolongé pendant une durée variant entre une semaine et cinq mois. Chaque malade a reçu trois prises de 50 mg de médicament par jour, après chaque repas. Afin d'éviter l'apparition d'accidents tels que névrite périphérique, sécheresse de la bouche, on a donné en outre avec chaque dose

d'iproniazide, 25 mg de pyridoxine.

- 13 malades ont obtenu la disparition complète de la douleur angineuse;
- 28 malades, une disparition presque complète de celle-ci;
- dans 4 cas l'amélioration a été douteuse;
- dans 29 cas l'échec thérapeutique a été total.

Cinq malades étaient en état angineux au moment de la mise en oeuvre du traitement : tous devaient obtenir une disparition complète des douleurs, résultats obtenus chez 41 malades au total. Sur 29 malades qui n'étaient pas en "status anginosus" lors du début du traitement, un seul a obtenu une rémission totale des douleurs angineuses. Le "status anginosus" serait donc une indication du traitement et permettrait d'espérer un succès thérapeutique.

Ici encore on note une absence de parallélisme entre l'amélioration clinique, subjective, et l'amélioration électrocardiographique, objective. C'est ainsi que les tracés au repos et les résultats de l'épreuve de Master-two-steps n'ont été modifiés dans aucun cas par le traitement par iproniazide.

L'absence d'action du médicament sur l'électrocardiogramme et sur l'épreuve fonctionnelle incite à penser que le processus coronarien fondamental, à l'origine du syndrome angineux, n'est pas modifié par le traitement. Et le mécanisme exact de l'effet analgésique obtenu chez les angineux coronariens demeure obscur. Il est possible qu'il s'agisse d'une stimulation cérébrale avec amélioration de l'humeur et élévation du seuil de la douleur, ce qui s'expliquerait étant donné la nature

du produit et ses effets sur le psychisme. Mais il est également possible qu'intervienne un effet direct sur les relations neuro-végétatives entre le coeur, la moelle et le cerveau.

Dans la série de MASTER, des réactions toxiques sévères ont nécessité la suspension du traitement chez 57 malades ; dans certains cas, le médicament a été bien supporté pendant seulement un mois, ou moins encore.

Ces effets secondaires ont été surtout de nature gastro-intestinale, génito-urinaire, mais aussi cardiovasculaire, avec étourdissements, hypotension, syncope.

Trois malades ont eu une crise coronarienne aiguë au cours même du traitement, et une occlusion coronarienne aiguë a été observée chez deux autres malades, dont l'un a succombé. Des complications plus rares ont été des signes d'hyperstimulation cérébrale, des névrites périphériques, de la sécheresse buccale, des hépatites et un accroissement pondéral important. C'est vraisemblablement la chute de la pression artérielle qui est responsable des syncopes et des crises d'insuffisance coronarienne aiguë. Quant à l'insuffisance coronarienne, elle peut être due à une hyperactivité physique par euphorie, excitation et absence de la douleur coronarienne. D'où la nécessité d'une surveillance étroite des angineux soumis à ce traitement.

SCHWEIZER et VON PANTA ont traité ambulatoirement cent malades atteints d'angine de poitrine. La dose quotidienne a été de 150 mg d'iproniazide, le traitement s'est prolongé entre 12 et 222 jours.

Chez 48 malades, la douleur d'effort a disparu.

Chez 47 malades, la douleur d'effort s'est atténuée. Dans trois cas seulement, le traitement a échoué. Au repos, on a noté la disparition des douleurs dans 63 cas, et leur très grande atténuation dans 29 cas.

L'amélioration s'est produite après un traitement d'une durée moyenne de 7 jours, allant aux extrêmes de 2 jours à 18 jours. L'effet thérapeutique optimal est atteint avant le 20ème jour de la cure, puis reste ensuite constant lors de la poursuite du traitement : c'est ce qui a été constaté dans 98 cas. Une fois le médicament arrêté, la douleur est réapparue chez 74 malades, en l'espace de 10 à 20 jours. Quant à l'électrocardiogramme au repos, il est demeuré inchangé chez 57 malades. Les altérations ischémiques ont diminué dans 30 cas et elles ont augmenté dans 13 cas.

La pression artérielle a été diminuée chez 25 p.100 des normotendus et chez 73 p.100 des hypertendus. Dans 40 p.100 des cas on a noté une hypotension orthostatique. Chez 36 malades, l'effet hypotenseur du médicament a diminué progressivement au cours du traitement.

Mais ici encore, des complications sérieuses se sont produites :

- 4 fois, sous la forme d'un infarctus du

myocarde,

- 2 fois sous la forme d'un accident cérébrovasculaire,
- 4 fois sous la forme de défaillance cardiaque,
- 2 fois sous la forme de rétention d'urine,
- 2 fois sous la forme de psychose.

On compte trois décès, deux par infarctus du myocarde et un par accident cérébrovasculaire.

Chez 89 malades enfin, des effets secondaires ont été relevés : insomnie, constipation, impuissance sexuelle. Dans 46 de ces cas cependant les incidents n'ont pas été assez graves pour faire interrompre le traitement.

Dans la plupart des cas, même avec complication thérapeutique, l'effet analgésique a été très important. Malheureusement la toxicité du produit en a empêché l'emploi à doses suffisantes et à durée prolongée dans la moitié des cas environ. Le plus souvent, la dose efficace a été fixée à 150 mg.

o

CASELLAS BERNAT a traité huit malades atteints d'insuffisance coronarienne et d'angine de poitrine, et un neuvième avec claudication intermittente secondaire à une artériosclérose oblitérante par l'iproniazide. Ces malades avaient entre 29 et 50 ans. Chez les insuffisants coronariens, les symptômes angineux étaient sévères dès le moindre effort, et apparaissaient même souvent au repos. La maladie datait de 5 mois à 5 ans selon les cas, avec échec des trai-

tements appliqués jusqu'alors. L'électrocardiogramme a montré chez tous ces malades des altérations pathologiques du type infarctus du myocarde, bloc de branche gauche, ischémie antérolatérale. Outre l'affection coronarienne et angineuse, on trouvait chez ces malades de l'hypertension artérielle, une cardiosclérose intense, ou une infection spécifique ancienne. Chez le malade atteint de claudication intermittente, l'affection remontait à deux ans et la douleur avait réduit la marche à une distance de 50 mètres.

L'iproniazide a été donné à la dose quotidienne de 150 mg chez les angineux et de 200 mg dans le cas de claudication intermittente. Puis elle a été diminuée en tenant compte de la tolérance et des besoins individuels. La douleur angineuse a disparu chez la plupart des malades entre le 4ème et le 13ème jour de l'administration du médicament. La diminution des doses n'a pas entraîné la réapparition des symptômes. Chez un malade toutefois, l'arrêt du traitement a été suivi du retour des algies, qui ont à nouveau disparu après quelques jours de traitement.

Les effets toxiques médicamenteux ont été modérés, et ont surtout consisté en troubles gastro-intestinaux, neurologiques, en étourdissements, en difficultés mictionnelles.

Mais dans aucun cas ces complications n'ont été assez sérieuses pour provoquer l'arrêt du traitement. Une récupération fonctionnelle partielle a été obtenue dans tous les cas. Le malade atteint de claudication intermittente est redevenu capable de marcher sur une distance de 1250 m

sans éprouver de douleur ni même de gêne.

Traitement de valeur, conclut CASELLAS BERNAT, dans l'angine de poitrine et la claudication intermittente, mais traitement qui réclame certaines précautions, et qui ne peut être conduit que par des spécialistes en cardiologie chez des malades hospitalisés.

c

VELTI et WIART ont étudié chez 20 angineux l'action de l'iproniazide. Chaque fois il s'agissait d'un angor grave remontant à plusieurs années. Les résultats s'accordent avec ceux des autres auteurs :

- amélioration surprenante dans 9 cas,
- modérée encore qu'appréciable dans 6 cas,
- effet nul dans 5 cas.

Les incidents mineurs constatés ont été de la sécheresse de la bouche, de la constipation, de petits troubles génito-urinaires ; fréquemment une hypotension orthostatique, parfois impressionnante. Deux décès ne peuvent être rattachés à la médication.

d

P. CAHEN, FINAS et FROMENT enfin ont traité 38 angineux coronariens dont certains présentaient une gêne fonctionnelle accentuée et nécessitaient une forte consommation de trinitrine. Dans 13 cas, l'angor de petit effort et de decubitus a pratiquement

complètement disparu ; dans 10 cas on a enregistré une amélioration importante avec diminution du nombre et de l'importance des crises angineuses. Dans 4 cas, l'amélioration n'a été que modérée ou légère, et dans 11 cas, il y a eu échec d'emblée, ou intolérance immédiate. Mais à ces 11 échecs immédiats il faut ajouter des échecs secondaires, comme chez ces six malades qui après avoir eu un bon résultat sur les phénomènes angineux, ont présenté par la suite trois intolérances secondaires, un infarctus indolore, et ont évolué deux fois vers la mort.

- III -

DISCUSSION DES RESULTATS

-:-

Deux choses sont à considérer :

- la fréquence et l'importance des succès,
- le mécanisme d'action du médicament.

Fréquence et importance : dans la moitié des cas au moins on obtient une atténuation des phénomènes douloureux chez les angineux coronariens, un espacement des crises, le retour à une vie plus active. Mais on peut se demander jusqu'à quel point cette analgésie, ce retour à une activité satisfaisante, sont totalement bénéfiques. En effet, cette atténuation fonctionnelle, subjective surtout, permet des efforts dangereux, et bien des auteurs pensent que des infarctus du myocarde qui se sont produits pendant la cure ou tout de suite après elle, n'étaient que le résultat d'une activité retrouvée par suite d'un effet psychique tonique, d'une analgésie, malheureusement sans la contrepartie organique et fonctionnelle de la maladie causale.

C'est pourquoi nous avons parlé plus haut du mécanisme d'action du médicament. WELTI et ses collaborateurs écrivaient récemment que l'iproniazide ne paraît pas influencer l'évolution de la maladie coronarienne, et qu'elle se bornait à modifier seulement les conditions de la douleur angineuse par un

mécanisme encore inconnu : mais déjà on peut dire que, d'une part l'iproniazide exerce une action analgésique et que d'autre part le médicament modifie les conditions de perception de cette douleur déjà par elle-même atténuée. Nous rejoignons ici les propriétés du produit telles qu'elles ont été utilisées en psychiatrie.

MAURICE a lui aussi insisté sur l'importance du facteur psychique dans l'appréciation subjective d'un tel traitement, et si le médicament n'est pas indifférent vis-à-vis de l'état psychique des coronariens, cet état à lui seul est capable d'accuser des améliorations là où il n'y en a réellement pas : les expériences faites avec les "placebo" le prouvent amplement, puisqu'elles ont parfois donné des améliorations spectaculaires, dépassant de loin celles obtenues par le véritable traitement.

De plus, le médicament est toxique, et doit faire par conséquent l'objet d'une surveillance attentive, le malade étant hospitalisé et sous le contrôle d'une équipe spécialisée. Aussi WELTI conclut-il que le médicament doit pour le moment être réservé à certains cas d'angor chronique très accentués ou intolérables.

Le mécanisme d'action du médicament dans ces indications cardiovasculaires reste obscur, avons-nous dit. Le fait que la maladie coronarienne n'est pas influencée, comme le prouvent les électrocardiogrammes si souvent inchangés malgré une amélioration clinique et surtout subjective, fonctionnelle, alors que le malade se déclare soulagé, tout cela est en faveur de la prédominance de l'effet euphorisant et antidépressif du produit ; amélioration peut-être plus appa-

rente que réelle, le malade cessant de vivre dans l'attente anxieuse d'une crise et n'accordant plus la même signification redoutable aux douleurs qu'il ressent.

Mais si tel est vraiment son mode d'action, la thérapeutique est plus dangereuse que bénéfique, puisqu'elle expose le malade à des accidents graves, infarctus du myocarde, mort subite, par méconnaissance de la signification qui s'attache aux manifestations transitoires de l'ischémie.

Il faut donc beaucoup de doigté pour faire bénéficier l'angineux des propriétés du médicament sans lui faire payer lourdement une amélioration de son état subjectif. C'est donc bien uniquement dans les syndromes angineux graves et rebelles que l'iproniazide pourra être utilisé, avec toutes les précautions qui s'imposent. Tel est, semble-t-il ce qui ressort du bilan actuel des observations cliniques obtenues dans ce domaine.

- IV -

CONCLUSIONS

- 0 -

I - Les difficultés et les incertitudes du traitement des crises angineuses coronariennes expliquent que toute nouvelle thérapeutique soit a priori bien accueillie et soumise à l'épreuve des essais cliniques. Ce fut récemment le cas avec un dérivé de l'hydrazide isonicotinique, l'iproniazide, utilisé jusque là en psychiatrie. La découverte, lors de l'utilisation du produit, d'un effet euphorisant et analgésique sur le syndrome angineux, a conduit à de plus vastes expériences cliniques dans le domaine de la cardiologie, et plus précisément dans le traitement de l'angine de poitrine.

II - Un demi-millier d'observations publiées à ce jour montrent qu'en effet, une action analgésique est à attendre, avec atténuation, espacement, voire disparition des douleurs angineuses d'effort, reprise d'une activité perdue, et nette amélioration du psychisme de ces malades généralement anxieux. Mais les échecs immédiats ou éloignés représentent plus de la moitié des cas, et surtout les accidents toxiques, hypotension orthostatique avec vertiges et syncopes, ictères graves et aussi complications cardio-vasculaires (infarctus myocardiques, morts subites survenant au cours même du traitement) s'opposent à ce que les indica-

tions du produit soient généralisées : seuls les syndromes angineux graves, rebelles aux traitements usuels, seront traités, chez des malades hospitalisés et étroitement surveillés.

III - Le mécanisme d'action du médicament sur le syndrome angineux demeure obscur, et il n'est pas prouvé que la maladie coronarienne, l'irrigation myocardique, soient influencées : les tracés électrocardiographiques ne s'améliorent pas parallèlement à l'atténuation des crises douloureuses. Il se peut alors que ce soit surtout par ses propriétés sur le psychisme que le traitement agisse, mais alors il prive le malade du précieux signe d'alarme que représente la douleur, qui limite son activité, l'incite à se traiter : et en définitive, ce mode d'action restreint encore les indications de l'iproniazide dans le traitement de l'angine de poitrine.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : M. MOUQUIN

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Pernis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- V -

BIBLIOGRAPHIE

- 3 -

- J.A. BARRERA, R.G. TURIELLA
Traitement du syndrome angineux ;
résultats de l'utilisation de
l'iproniazide.
Prensa méd. Argent. XLVII pages
111-115 9 janvier 1959.
- P. CAHEN, Ch. FINAS, R. FROMENT
Iproniazide dans l'angor coronarien.
Lyon Méd. CCII pages 411-420
13 septembre 1959.
- A. CASELLAS BERNAT
Une nouvelle thérapeutique médica-
menteuse dans l'angine de poitrine
(Iproniazide)
Medicina Clinica XXX pages 322-328
Mai 1958
- T. CESARMAN
Serendipity (Iproniazid) dans l'an-
gine de poitrine. Rapport prélimi-
naire sur les premières constatations
thérapeutiques.
Arch. Int. Cardiol. Mexico XXVII
pages 563-580 Sept. Oct. 1957
- C. FAUDA, C. CANDIANI
Emploi du phosphate d'Iproniazide
dans le traitement de l'angine de
poitrine.

Minerva Med. L pages 1924-1932
13 juin 1959.

J.A. INSUA, E. BERARD
L'iproniazide en thérapeutique psy-
chiatrique.
Presse Méd. LXVII pages 1458-1459
1er août 1959.

A.M. MASTER
Iproniazid (Marsilid) in angina pec-
toris.
Am. Heart Journ. LVI pages 570-582
Octobre 1958.

SCHWEIZER, VON PANTA
Iproniazide et angine de poitrine
Schweiz. Med. Woch. LXXXVIII
page 822 1958

M. SHOSHKES, E.L. ROTHFELD, M.C. BECKER
et collaborateurs
Iproniazid in angina pectoris : a
double blind study.
Circulation XX pages 17-24
Juillet 1959

M.K. TOWERS, P. WOOD
Use of Iproniazid in ischaemic angina
pectoris.
Brit. Med. Journ. II
Pages 1067-1068 1er novembre 1958.

J.J. WELTI, J.P. WIART, P. GODEAU, J. FACQUET
Traitement de l'angine de poitrine
par l'iproniazide.
Bull. Mén. Soc. Méd. Hôp.
Paris 27 février 1959
Marsilid dans le traitement de
l'angine de poitrine.
Cardiologia supplément XXXV 1959.

TABLE DES MATIERES

- 3 -

	Pages
I - Avant-Propos.....	15
II - Observations Cliniques	21
III - Discussion des résultats	37
IV - Conclusions	40
V - Bibliographie	42

- 6 -

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

